

## مقاله پژوهشی

# همبستگی اندکس شدت پنومونی (PSI) با مقدار کمی پروتئین واکنش گر با ماده سی (qCRP) در بیماران مبتلا به پنومونی

پرویز صالح: مرکز تحقیقات عفونی و بیماری های گرمسیری، گروه عفونی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
سعیده آذری یام: مرکز تحقیقات عفونی و بیماری های گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
محمد نقوی بهزاد: مرکز تحقیقات فلسفه و تاریخ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط:

E-mail: Dr.Naghavii@gmail.com

دریافت: ۹۱/۱۲/۱۳ پذیرش: ۹۱/۱۲/۲۲

## چکیده

**زمینه و اهداف:** مدل های ارزیابی شدت پنومونی نظیر شاخص شدت پنومونی (PSI) جهت یاری به پزشکان برای تصمیم گیری صحیح در زمینه مکان مناسب مراقبت بیماران مربوطه طراحی شده اند. در کنار این سیستم های ارزیابی، برخی محققین پیشنهاد کرده اند که سایر فاکتورهای التهابی سرم نظیر پروتئین فاز حاد (CRP) که براحتی قابل اندازه گیری هستند می توانند جهت پیش بینی پیش آگهی در بیماران مبتلا به پنومونی بکار روند. با این حال، اطلاعات موجود در این زمینه متناقض هستند. هدف از مطالعه فعلی بررسی همبستگی بین CRP کمی (qCRP) زمان پذیرش و PSI در بیماران بستری با پنومونی بوده است.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، ۶۰ بیمار بستری با پنومونی در مراکز آموزشی-درمانی سینا و امام رضا تبریز طی مدت ۱۲ ماه بررسی شدند. در زمان پذیرش، وضعیت خطر در بیماران با استفاده از سیستم PSI تعیین و نیز متوسط سطح سرمی qCRP اندازه گیری شد. ضریب همبستگی (r) بین qCRP و PSI زمان پذیرش محاسبه گردید و متوسط مقادیر qCRP بین بیماران فوت شده حین بستری و ترخیص شده مقایسه شد.

**یافته ها:** سی و چهار بیمار مذکور (۵۶/۷٪) و ۲۶ بیمار مونث (۴۳/۳٪) با سن متوسط (۹۰-۲۱)  $65/03 \pm 17/47$  سال وارد این مطالعه شدند. متوسط PSI و qCRP سرمی زمان پذیرش بترتیب (۲۲۱-۳۵)  $103/95 \pm 37/04$  و (۲۱۷-۲۱)  $104/12 \pm 43/50$  میلی گرم در لیتر بود. همبستگی مستقیم و معنی داری بین سطح سرمی qCRP و PSI در زمان پذیرش وجود داشت ( $r=0/59$ ،  $P<0/001$ ). میزان مرگ و میر حین بستری ۲۶/۷٪ بود. متوسط سطح سرمی qCRP در موارد فوت شده بطور معنی داری بیشتر از موارد ترخیص شده بود ( $128/70 \pm 25/35$  mg/L در برابر  $95/18 \pm 45/45$  mg/L،  $P=0/01$ ). نقطه برش مناسب سطح سرمی qCRP جهت پیش بینی مرگ بیمارستانی ۱۱۶/۵ میلی گرم در لیتر با حساسیت و ویژگی ۷۵٪ بود.

**نتیجه گیری:** بر اساس نتایج مطالعه فعلی، qCRP سرمی زمان پذیرش با PSI در بیماران بستری با پنومونی همبستگی دارد. از آنجایی که این نشانگر براحتی و با قیمت پایین قابل اندازه گیری است، استفاده از آن بعنوان نشانگر پیش بینی پیش آگهی کوتاه مدت در این دسته از بیماران پیشنهاد می شود.

**کلید واژه ها:** پنومونی، شاخص شدت پنومونی، پروتئین فاز حاد.

## مقدمه

در سال ۱۹۰۱ ویلیام اوسلر به این نکته اشاره کرد که در بین بیماری های حاد، پنومونی بیشترین گسترش جهانی و بیشترین مرگ و میر را دارد، بطوری که جزو ده علت اول مرگ و میر بین تمام گروه های سنی در ایالات متحده و ششمین علت مرگ در افراد ۶۵ سال و بالاتر و شایعترین علت مرگ مرتبط با عفونت است (۱). با توجه به این موضوع، سیستم های مختلفی جهت ارزیابی و امتیازدهی شدت پنومونی و نیاز به بستری بیماران پنومونی طرح ریزی شده است. از جمله این سیستم ها اندکس شدت پنومونی (PSI) است که اولین سیستم امتیازدهی بوده و در آن از حدود ۲۰ شاخص کلینیکی، آزمایشگاهی و رادیولوژیک استفاده شده است. بر این اساس با توجه به امتیاز بدست آمده شدت پنومونی ارزیابی می گردد (۲). این سیستم از نظر بررسی

در سال ۱۹۰۱ ویلیام اوسلر به این نکته اشاره کرد که در بین بیماری های حاد، پنومونی بیشترین گسترش جهانی و بیشترین مرگ و میر را دارد، بطوری که جزو ده علت اول مرگ و میر بین تمام گروه های سنی در ایالات متحده و ششمین علت مرگ در افراد ۶۵ سال و بالاتر و شایعترین علت مرگ مرتبط با عفونت است (۱). با توجه به این موضوع، سیستم های مختلفی جهت

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه که بصورت توصیفی - تحلیلی طی مدت ۱۲ ماه (مرداد ۱۳۹۰ لغایت مرداد ۱۳۹۱) در مراکز آموزشی-درمانی سینا و امام رضا تبریز انجام گردید، ۶۰ بیمار بستری شده با تشخیص پنومونی به صورت تمام شماری پس از اخذ رضایت نامه آگاهانه کتبی از نظر شدت پنومونی مورد ارزیابی قرار گرفتند. این مطالعه به تصویب کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده است. معیارهای ورود به مطالعه شامل بالغین با سطح ایمنی طبیعی دچار علائم حاد تنفسی (سرفه و دفع خلط)، کدورت در گرافی سینه و تمایل به شرکت در مطالعه، و معیارهای خروج از مطالعه شامل سابقه بستری اخیر بیمارستانی، هرگونه ضعف ایمنی شامل بیماران پیوندی، بیماران ایدزی، هر نوع بدخیمی زمینه ای، دریافت کموتراپی اخیر، مصرف کورتیکواستروئید سیستمیک طولانی مدت یا هر نوع داروی دیگر سرکوب کننده ایمنی، بیماران مشکوک به ترومبوآمبولی ریوی از جمله بیماران در بستر، تنگی نفس ناگهانی، وجود ترومبوز در وریدهای عمقی و یا سابقه قبلی ترومبوآمبولی ریوی، بیماران بدون علائم تنفسی مرتبط با پنومونی یا بیماران با گرافی سینه نرمال، بیماران ساکن مراکز بهداشتی و آسایشگاه‌ها و بیماران با سایر علل افزایش CRP (مثل انفارکتوس حاد میوکارد و سایر بیماریهای باکتریال و ویرال حاد غیر از پنومونی) در نظر گرفته شدند. در بدو بستری ۲ میلی لیتر نمونه خون وریدی بیماران اخذ و سرم آن جدا گردید. یک میلی لیتر رآژین CRP (آنتی بادی مونوکلونال CRP سوار شده روی ذرات لاتکس) داخل لوله آزمایش ریخته و سرم رآژین داخل انکوباتور ۳۷ درجه قرار داده شد. سپس ۱۰ میکرولیتر از سرم بیمار برداشته و بر روی رآژین CRP اضافه شد و بلافاصله مخلوط محلول‌های ذکر شده داخل کووت دستگاه توریدومتر ریخته شد و سپس در طول موج ۵۴۰ نانومتر با زمان تاخیر ۱۰ ثانیه جذب نوری اندازه‌گیری گردید. ۵ دقیقه بعد مجدداً جذب نوری محلول اندازه گرفته شد و در عین حال همین فرآیند بر روی یک نمونه استاندارد نیز جهت کنترل تکرار شد. سپس با استفاده از فرمول زیر مقدار CRP محاسبه گردید:

$$Patient\_CRP = standard\_Concentration \times \frac{\Delta OD\_Test}{\Delta OD\_Standard}$$

کیت آزمایشگاهی مورد استفاده برای سنجش‌های فوق متعلق به شرکت BioSystems Reagents & Instrument (Barcelona-Spain) می‌باشد و حساسیت این تست بر اساس بروشور کیت شرکت BioSystems، ۰/۱۵ میلی گرم در لیتر می‌باشد. بعلاوه، چک لیست که بر اساس پارامترهای رادیولوژیک، آزمایشگاهی و بالینی PSI توسط محققین تنظیم گردیده بود، طی مدت بستری بر اساس نتایج بدست آمده برای هر بیمار تکمیل شد. در انتها همبستگی بین مقادیر سطح سرمی qCRP و PSI بررسی گردید. متغیرهای اصلی پیش‌آگهی در این مطالعه طول مدت بستری بیمارستانی و مرگ بیمارستانی بوده است.

مرگ دقیق است، ولی ایراد آن متعدد بودن شاخص‌های مورد ارزیابی در سه زمینه رادیولوژیک، آزمایشگاهی و بالینی است که طبیعتاً بدست آوردن همه این معیارها جهت ارزیابی شدت پنومونی زمان بر خواهد بود. از طرفی بیومارکرهای خونی قابل ارزیابی آزمایشگاهی وجود دارند که ارتباط بالای آنها با پنومونی ثابت شده است. از جمله این بیومارکرها می‌توان پروکلسیتونین، پروتئین فاز حاد (CRP) و STREP-1 را نام برد که از بین این موارد، بررسی CRP بصورت کمی (qCRP) یک معیار ارزشمند است (۱). CRP یک پروتئین فاز حاد بوده که در رفع التهاب و ترمیم بافتی نقش دارد و که از اعمال اصلی آن متصل شدن به فسفوکولین میکروارگانسیم‌های پاتوژن و ساخت فسفولیپید در سلولهای آسیب دیده یا نکروتیک در میزبان می‌باشد که با این اتصال، سیستم کمپلمان فعال شده و موجب تسهیل چسبندگی فاگوسیتها می‌گردد. بنابراین، شروع فرآیند باعث حذف میکروبه‌های پاتوژن یا سلولهای نکروتیک در میزبان می‌گردد. با وجود این، نقش دقیق CRP در این زمینه هنوز بطور کامل شناخته نشده است (۱، ۳). یک نقش قابل توجه بالینی CRP، ارتباط آن با پنومونی می‌باشد. بطوری که مقادیر طبیعی کمتر از ۱۰ میلی گرم در لیتر به حدی در پنومونی غیر معمول است که حتی می‌تواند جهت رد تشخیص استفاده شود. از سوی دیگر، مقادیر بالای ۱۰۰ میلی گرم در لیتر قویاً پیشنهاد کننده پنومونی بوده و قابلیت تشخیصی بهتری نسبت به بقیه بیومارکرها در این زمینه دارد (۱ و ۴). نشان داده شده است که سیتوکین‌های مختلف نظیر IL-1، IL-6 و TNF- $\alpha$  ساخته شدن CRP را تحریک می‌کنند. از طرفی اعتقاد بر این است که خود این فاکتورهای تحریکی با شدت پنومونی در ارتباط هستند، با این حال، بدلیل دشواری اندازه‌گیری سیتوکین‌های اشاره شده در مقایسه با CRP، می‌توان از فاکتور اخیر که براحتی قابل ارزیابی و اندازه‌گیری است، بعنوان نشانگر شدت بیماری استفاده نمود (۵). Almirall و همکاران (۲۰۰۴) در یک مطالعه به اندازه‌گیری سطح سرمی CRP در فاز حاد پنومونی در ۲۰۱ بیمار پرداخته و نشان دادند که سطح سرمی این ماده با شدت بیماری مرتبط است (۶). Chalmers و همکاران (۲۰۰۸) ۵۷۰ بیمار مبتلا به پنومونی اکتسابی از جامعه بستری را ارزیابی نمودند. در این مطالعه سطح سرمی CRP زمان پذیرش و روز چهارم اندازه‌گیری شد. در نهایت نشان داده شد که CRP سرمی زمان پذیرش بطور مستقل و معنی-داری پیش بینی کننده مرگ و میر ۳۰ روزه در این دسته از بیماران است. براین اساس، سطح سرمی CRP زمان پذیرش کمتر از ۱۰۰ میلی گرم در لیتر بطور معنی‌داری زنده مانده بیمار طی ۳۰ روز را تضمین می‌کرد. از سوی دیگر نشان داده شد که نرسیدن سطح سرمی CRP به ۵۰٪ سطح زمان پذیرش تا روز چهارم پس از بستری دال بر پیش‌آگهی نامطلوب از نظر بروز عوارض و مرگ و میر است (۷). هدف از مطالعه فعلی، ارزیابی پارامترهای PSI در بین بیماران بستری با تشخیص اولیه پنومونی اکتسابی از جامعه و ارتباط آنها با میزان qCRP به عنوان یک متغیر پیش‌بینی کننده در ارزیابی شدت پنومونی می‌باشد.

## آنالیز آماری

داده‌های به دست آمده بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و نیز فراوانی و درصد بیان گردید. برنامه آماری بکار رفته SPSS<sup>SM</sup> نسخه ۱۶ بود. متغیرهای کمی با استفاده از آزمون تی برای گروه-های مستقل و یا تحلیل واریانس یک طرفه با آزمون تعقیبی توکی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. جهت بررسی همبستگی بین متغیرهای کمی، ضریب همبستگی پیرسون (r) و مدل رگرسیونی خطی محاسبه گردید. منحنی ROC جهت مقایسه نقاط مناسب برش و سطح زیر منحنی جهت مقایسه بین مقادیر دو متغیر استفاده گردید. در تمامی موارد مورد مطالعه، نتایج در صورت دارا بودن  $P \leq 0.05$  از نظر آماری معنی دار شناخته شدند.

## یافته‌ها

در طی این مطالعه ۶۰ بیمار بستری شده با تشخیص پنومونی مورد بررسی قرار گرفتند. برخی اطلاعات فردی- اجتماعی و پایه بیماران در جدول ۱ خلاصه شده‌اند. سابقه بیماری بدخیم، نارسایی احتقانی قلب و بیماری کبدی در هیچ یک از بیماران وجود نداشت. همبستگی بین سطح سرمی qCRP و متغیرهای کمی بررسی شده در جدول ۲ خلاصه شده است. بر این اساس همبستگی مثبت و معنی داری بین سطح سرمی qCRP و سن ملاحظه گردید ( $r=0.42$ ,  $P=0.001$ ). همچنین همبستگی مثبت و معنی داری بین سطح سرمی qCRP و سطح گلوکز سرمی ملاحظه گردید ( $r=0.31$ ,  $P=0.02$ ). بعلاوه همبستگی مثبت و معنی داری بین سطح سرمی qCRP و PSI ملاحظه گردید ( $r=0.59$ ), بر اساس نمودار Altman-Bland تطابق بالایی بین دو متغیر ملاحظه گردید. در نهایت همبستگی منفی و معنی داری بین سطح سرمی qCRP و PaO<sub>2</sub> مشاهده شد ( $P=0.03$ ,  $n=60$ ,  $r=-0.27$ ). متوسط سطح سرمی qCRP در بیماران با PSI گرید I-II ۴۰/۸۹±۱۸/۲۸ mg/L در بیماران با PSI گرید III ۹۶/۰۸±۳۴/۴۴ mg/L در بیماران با PSI گرید IV ۱۱۶/۶۷±۴۰/۰۱ mg/L و در بیماران با PSI گرید V ۱۳۲/۵۱±۲۳/۸۸ mg/L بود. بر این اساس، تفاوت آماری معنی داری بین گروه‌های اشاره شده ملاحظه شد ( $P<0.001$ ). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که تفاوت بین گروه I-II با گروه‌های III ( $P=0.001$ )، IV ( $P<0.001$ ) و ( $P<0.001$ )؛ و نیز بین گروه-های III و V معنی دار بود ( $P=0.02$ ). متوسط سطح سرمی qCRP با تک تک متغیرهای PSI در جدول ۳ خلاصه شده است. بر این اساس متوسط سطح سرمی qCRP در بیماران بالای ۵۰ سال بطور معنی داری بیشتر از بیماران ۵۰ سال یا کمتر بود ( $P=0.01$ ). متوسط سطح سرمی qCRP در بیماران با تعداد تنفس بالای ۳۰ بار در دقیقه بطور معنی داری بیشتر از بیماران با تعداد تنفس ۳۰ بار در دقیقه یا کمتر بود ( $P=0.03$ ). متوسط سطح سرمی qCRP در بیماران با سطح سرمی سدیم کمتر از ۱۳۰ mmol/L بطور معنی داری بیشتر از بیماران با سطح سرمی سدیم ۱۳۰ mmol/L یا کمتر بود ( $P=0.025$ ). متوسط سطح سرمی qCRP در بیماران با PaO<sub>2</sub> کمتر از ۶۰ mmHg بطور معنی داری بیشتر از بیماران با PaO<sub>2</sub> ۶۰

mmHg یا بیشتر بود ( $P=0.025$ ). متوسط سطح سرمی qCRP در بیماران دچار تغییر سطح هوشیاری بطور معنی داری بیشتر از بیماران بدون تغییر سطح هوشیاری بود ( $P=0.02$ ).

جدول ۱: برخی اطلاعات پایه بیماران بستری شده با تشخیص پنومونی

مقادیر	متغیر	سطوح متغیر
۶۵/۰۳±۱۷/۴۷ (۲۱-۹۰)	سن (سال)	
۷۸/۳) ۴۷	گروه سنی	> ۵۰
۲۱/۷) ۱۳		≥ ۵۰
۵۶/۸) ۳۴	جنس	مذکر
۴۲/۳) ۲۶		مونث
۳۵) ۲۱	تغییر وضعیت هوشیاری	
۲۱/۷) ۱۳	سابقه بیماری کلیوی	
۱۵) ۹	سابقه بیماری عروق مغزی	
۳۱/۷) ۱۹	پلورال افیوژن	
۷/۳۶±۰/۰۶ (۷/۱-۷/۴۷)	pH سرم	
۱۹ (۳۱/۷)		> ۷/۳۵
۵۶/۵۵±۱۶/۴۳ (۲۶-۱۳۳)	PaO <sub>2</sub> (%)	
۵۸/۳) ۳۵		> ۶۰
۳۷/۲۷±۶/۸۲ (۱۹/۸-۵۲)	Hct (%)	
۱۰) ۶		> ۳۰
۱۲۲-۱۵۲)	سدیم سرم (meq/L)	
۱۳۷/۱۷±۵/۵۶		
۸۳) ۵		> ۱۳۰
۲۸/۴۵±۲۱/۶۴ (۶-۱۱۳)	BUN (mg/dL)	
.		≥ ۱۳۰
۶۰-۱۹۰)	فشارخون سیستولی (mmHg)	
۱۱۶/۳۳±۲۵/۱۹		> ۹۰
۱۰) ۶	تعداد ضربان قلب (در دقیقه)	
۷۸-۱۴۰)		
۱۰۱/۲۸±۱۵/۰۵		
۳۳) ۲		≤ ۱۲۵
۳۱/۸۳±۶/۲۱ (۲۰-۴۸)	تعداد تنفس (در دقیقه)	
۵۰) ۳۰		< ۳۰
۳۸/۰۵±۰/۸۶ (۳۶-۴۰)	دمای بدن (C°)	
.		≥ ۴۰ یا < ۳۵
۷۰-۴۹۲)	قند خون (mg/dL)	
۱۵۷/۷۰±۷۱/۲۲		≤ ۲۵۰
۱۶/۷) ۱۰	qCRP خون (mg/dL)	
۲۱-۲۱۷)		
۱۰۴/۱۲±۴۳/۵۰	PSI	
۳۵-۲۲۱)		
۱۰۳/۹۵±۳۷/۰۴		I
۶/۷) ۴		II
۸/۳) ۵		III
۲۵) ۱۵		IV
۹۳۵) ۲۱		V
۲۵) ۱۵		
۹/۸۷±۴/۳۹ (۲-۲۱)	طول مدت بستری (روز)	
۲۶/۸) ۱۶	سرانجام بیمارستانی	فوت
۷۳/۳) ۴۴	ترخیص	

داده‌ها بصورت (دامنه) انحراف معیار  $\pm$  متوسط یا فراوانی (درصد) نشان داده شده‌اند.

جدول ۲: همبستگی بین سطح سرمی qCRP و متغیرهای کمی بررسی شده

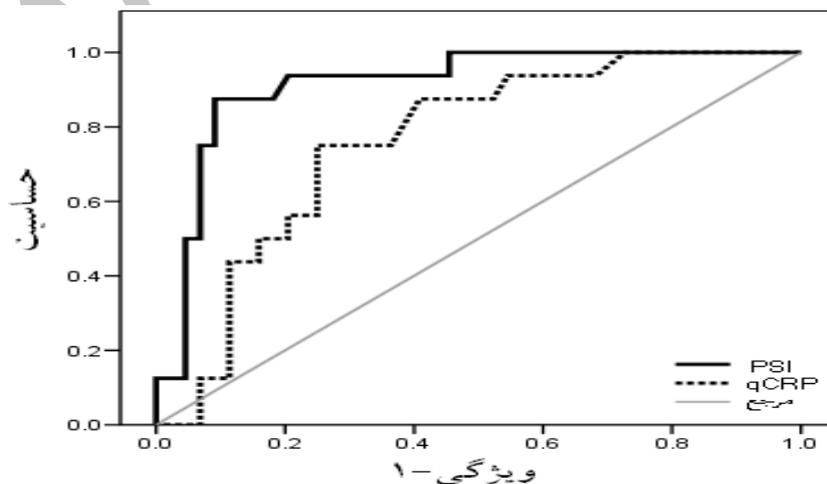
متغیر	ضریب همبستگی پیرسون (r)	مقدار P
سن	۰/۴۲	۰/۰۰۱
pH	-۰/۱۰	۰/۴۴
PaO2	-۰/۲۷	۰/۰۴
هماتوکریت	۰/۰۱	۰/۹۵
سدیم سرم	-۰/۲۵	۰/۰۶
BUN	۰/۲۰	۰/۱۲
گلوکز سرم	۰/۳۱	۰/۰۲
فشارخون سیستولی	۰/۱۸	۰/۱۷
دمای بدن	۰/۰۳	۰/۸۴
تعداد نبض	-۰/۰۴	۰/۷۵
تعداد تنفس	۰/۱۵	۰/۲۷
مدت بستری بیمارستانی	۰/۱۹	۰/۱۵
PSI	۰/۵۹	<۰/۰۰۱

جدول ۳: ارتباط متوسط سطح سرمی qCRP با تک تک متغیرهای PSI

متغیر	گروه	تعداد	qCRP (mg/L)	P-value
سن (سال)	< ۵۰	۴۷	۱۱۲/۱۹±۴۰/۸۴	۰/۰۱
	≤ ۵۰	۱۳	۷۴/۹۴±۴۲/۰۰	
جنسیت	مذکر	۳۴	۱۰۵/۸۲±۴۱/۰۲	۰/۸۳
	مونث	۲۶	۱۰۱/۸۸±۴۷/۲۸	
تعداد نبض (در دقیقه)	≤ ۱۲۵	۲	۹۳/۶۰±۳۳/۳۹	۰/۸۳
	< ۱۲۵	۵۸	۱۰۴/۴۸±۴۴/۲۱	
تعداد تنفس (در دقیقه)	< ۳۰	۳۰	۱۱۶/۳۳±۴۰/۳۷	۰/۰۳
	< ۳۰	۳۰	۹۱/۹۰±۴۳/۸۲	
فشارخون سیستولی (mmHg)	> ۹۰	۶	۱۰۹/۰۳±۳۶/۶۷	۰/۷۷
	≤ ۹۰	۵۴	۱۰۵/۵۷±۴۴/۵۰	
pH شریانی	> ۷/۳۵	۱۹	۱۱۸/۳۵±۴۱/۱۸	۰/۰۸
	≤ ۷/۳۵	۴۱	۹۷/۵۲±۴۳/۴۴	
سدیم (mmol/L)	> ۱۳۰	۵	۱۴۰/۴۰±۱۹/۳۵	۰/۰۵
	≤ ۱۳۰	۵۵	۱۰۰/۸۲±۴۳/۶۷	
گلوکز (mg/dl)	≤ ۲۵۰	۱۰	۱۲۵/۶۰±۲۶/۵۳	۰/۰۹
	< ۲۵۰	۵۰	۹۹/۸۲±۴۵/۱۲	
هماتوکریت (%)	> ۳۰	۶	۱۰۱/۰۰±۴۷/۱۹	۰/۸۶
	≤ ۳۰	۵۴	۱۰۴/۴۶±۴۳/۵۳	
PaO2 (mmHg)	> ۶۰	۳۵	۱۱۳/۲۲±۳۹/۹۵	۰/۰۵
	≤ ۶۰	۲۵	۹۱/۳۶±۴۵/۸۳	
تغییر سطح هوشیاری	دارد	۲۱	۱۲۱/۲۴±۳۹/۸۳	۰/۰۲
	ندارد	۳۹	۹۴/۸۹±۴۳/۱۰	
پلورال افیوژن	دارد	۱۹	۱۱۵/۹۸±۳۳/۸۴	۰/۳۸
	ندارد	۴۱	۱۰۲/۰۲±۴۴/۹۴	
بیماری بدخیم	دارد	۳	۱۳۵/۰۰±۲۹/۸۲	۰/۲۱
	ندارد	۵۷	۱۰۲/۴۹±۴۳/۶۸	
بیماری عروق مغزی	دارد	۹	۱۲۴/۸۸±۲۸/۴۱	۰/۱۲
	ندارد	۵۱	۱۰۰/۴۷±۴۴/۸۷	
بیماری کلیوی	دارد	۱۳	۱۱۴/۹۲±۳۴/۶۹	۰/۳۲
	ندارد	۴۷	۱۰۱/۱۳±۴۵/۵۱	

داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده‌اند.

در سایر موارد تفاوت آماری معنی دار ملاحظه نگردید. متوسط سطح سرمی qCRP در بیماران فوت شده  $128/70 \pm 25/35$  mg/L و در بیماران ترخیص شده  $95/18 \pm 45/45$  mg/L بود که این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار بود ( $P=0/01$ ). منحنی ROC سطح سرمی qCRP و PSI در پیش بینی میرگ و میر بیمارستانی در نمودار ۱ نشان داده شده است. براین اساس سطح زیر منحنی بترتیب  $0/76$  ( $P=0/002$ ) و  $0/91$  ( $P<0/001$ ) بود. در این مطالعه نقطه برش برای پیش‌بینی مرگ بیمارستانی بترتیب  $116/5$  میلی‌گرم در لیتر (حساسیت و ویژگی  $0/75$ ) و  $11/5$  (حساسیت  $0/88$ ، ویژگی  $0/91$ ) بود. بر اساس نتایج مدل رگرسیونی  $60$  درصد تغییرات PSI، ناشی از تغییر در مقادیر سطح سرمی qCRP بود ( $P<0/001$ ).



نمودار ۱: منحنی سطح ROC سرمی qCRP و PSI در پیش بینی مرگ و میر بیمارستانی

## بحث

در مطالعه فعلی وضعیت همخوانی (همبستگی) سطح سرمی qCRP بدو پذیرش با PSI در بیماران مبتلا به پنومونی مورد ارزیابی قرار گرفته است. بر این اساس، همبستگی مثبت و معنی داری بین دو متغیر وجود داشت ( $r=0/59$ ,  $P<0/001$ ). CRP پروتئین فاز حاد است که در پاسخ به آسیب بافتی در کبد ساخته و آزاد می شود. نشان داده شده است که سیتوکین های مختلف نظیر IL-1، IL-6 و TNF- $\alpha$  ساخته شدن CRP را تحریک می کنند. از طرفی اعتقاد بر این است که خود این فاکتورهای تحریکی با شدت پنومونی در ارتباط هستند، با این حال، بدلیل دشواری اندازه گیری سیتوکین های اشاره شده در مقایسه با CRP، می توان از فاکتور اخیر که براحتی قابل ارزیابی و اندازه گیری است، بعنوان نشانگر شدت بیماری استفاده نمود (۵).

با این حال، نتایج مطالعات ابتدایی در این زمینه چندان رضایت بخش نبود. بعنوان مثال بر اساس نتایج برخی مطالعات (۵، ۸-۱۱) استفاده از CRP بعنوان ابزاری جهت پیش بینی شدت پنومونی وارد معیارهای کشوری ایالات متحده و بریتانیا نگردید. ولی مشکل عمده مطالعات مذکور حجم نمونه پایین و در نتیجه نتایج غیرقابل اعتماد بوده است. از سوی دیگر، نتایج برخی مطالعات در تناقض آشکار با یافته های فوق می باشد (۶، ۷).

Almirall و همکاران در یک مطالعه به اندازه گیری سطح سرمی CRP در فاز حاد پنومونی در ۲۰۱ بیمار پرداخته و نشان دادند که سطح سرمی این ماده با شدت بیماری مرتبط است (۶). Chalmers و همکاران ۵۷۰ بیمار مبتلا به پنومونی اکتسابی از جامعه بستری را ارزیابی نمودند. در این مطالعه سطح سرمی CRP زمان پذیرش و روز چهارم اندازه گیری شد.

در نهایت نشان داده شد که CRP سرمی زمان پذیرش بطور مستقل و معنی داری پیش بینی کننده مرگ و میر ۳۰ روزه در این دسته از بیماران است. براین اساس، سطح سرمی CRP زمان پذیرش کمتر از ۱۰۰ میلی گرم در لیتر بطور معنی داری زنده ماندن بیمار طی ۳۰ روز را تضمین می کرد. از سوی دیگر نشان داده شد که نرسیدن سطح سرمی CRP به ۵۰٪ سطح زمان پذیرش تا روز چهارم پس از بستری دال بر پیش آگهی نامطلوب از نظر بروز عوارض و مرگ و میر است (۷).

لارم به ذکر است که در مطالعه حاضر نیز متوسط سطح سرمی CRP زمان پذیرش در گروه فوت شده طی بستری بیمارستانی بطور معنی داری بیشتر بود. هرچند دقت پیش بینی کننده این مارکر در مقایسه با PSI در این زمینه کمتر بود (حساسیت و ویژگی ۷۵٪ در برابر حساسیت ۸۸٪ و ویژگی ۹۱٪، ولی همین میزان نیز قابل اهمیت است.

Bruns و همکاران نیز در مطالعه خود بر روی ۱۳۷ بیمار مبتلا به پنومونی نشان دادند که عدم کاهش سطح سرمی CRP به کمتر از ۶۰٪ میزان بدو پذیرش تا روز سوم و کمتر از ۹۰٪ میزان بدو پذیرش تا روز هفتم پس از پذیرش نشان از پیش آگهی نامطلوب و مناسب نبودن درمان های ارائه شده است (۱۲). Mendez و همکاران نیز در مطالعه دیگری نشان دادند که بالا بودن CRP زمان پذیرش در بیماران بستری با پنومونی نشانه پیش آگهی بدتر و عدم کاهش مناسب آن دال بر شکست درمان است (۱۳).

Hohenthal و همکاران در یک مطالعه مشابه بر روی ۳۸۴ بیمار بستری با پنومونی اکتسابی از جامعه نشان دادند که طی ۵ روز اول بستری متوسط سطح سرمی CRP در گروه با PSI=I/II بطور معنی داری کمتر از سایر گروه های PSI می باشد.

همچنین نشان داده شده که بالا بودن سطح سرمی PSI دال بر عدم ثبات بالینی در این دسته از بیماران است (۱۴). Arinzon و همکاران در این زمینه مطالعه ای بر روی بیماران سالمند مبتلا به پنومونی انجام دادند. در این مطالعه نیز نشان داده شد که همبستگی مستقیم و معنی داری بین سطح سرمی CRP زمان پذیرش و PSI وجود دارد ( $r=0/45$  و  $P<0/001$ ).

در این مطالعه پیشنهاد شده است که در تمامی بیماران سالمند با شک به پنومونی بدلیل شیوع بسیار زیاد این عفونت همراه با عوارض و مرگ و میر بالا از یک سو، و غیرقابل اعتماد بودن علایم و نشانه های پنومونی در صورت شک به پنومونی سطح سرمی CRP اندازه گیری گردد (۱۵).

هرچند نتایج مطالعه ما همراستا با بررسی های اشاره شده در زمینه اهمیت بالینی CRP در بیماران مبتلا به پنومونی است، ولی باید توجه داشت که هنوز نتایج کاملاً قطعی در این زمینه حاصل نشده است. بعنوان مثال نتایج برخی مطالعات وجود چنین رابطه ای را رد می کنند: Muller و همکاران در یک مطالعه نشان دادند که CRP سرمی زمان پذیرش با مرگ و میر بیماران مبتلا به پنومونی ارتباط ندارد (۱۶). Kruger و همکاران در مطالعه ای بر روی ۱۶۷۱ بیمار مبتلا به پنومونی اکتسابی از جامعه نشان دادند که سطح سرمی CRP هرچند در مطالعه تک متغیره با شدت بیماری و مرگ و میر مرتبط است، ولی پس از کنترل اثر سایر فاکتورهای مخدوش کننده این ارتباط معنی دار نگردید (۱۷). Thiem و همکاران نیز در مطالعه ای بر روی بیماران مسن با سن متوسط ۸۰ سال نشان دادند که CRP سرمی حین بستری با پیش آگهی بیماران مرتبط نمی باشد. در این مطالعه برخلاف نتایج بررسی ما ارتباط معنی داری بین CRP و PSI وجود نداشت. همچنین متوسط سطح سرمی

نهایتاً علی‌رغم نتایج مثبت بدست آمده دال بر اهمیت اندازه‌گیری سطح سرمی CRP در بیماران پنومونی از معایب مطالعه حاضر می‌توان به موارد زیر اشاره کرد. ۱- تناقض بین نتایج مطالعات مختلف که در فوق ذکر گردید. ۲- حجم نسبتاً کم نمونه که نیاز به انجام مطالعات با تعداد بیشتر را ضروری می‌سازد. ۳- عدم اندازه‌گیری سریال سطح سرمی CRP در مطالعه حاضر بر اساس نتایج مطالعه فعلی، اندازه‌گیری سطح سرمی CRP بدو پذیرش در تمامی بیماران بستری با تشخیص پنومونی پیشنهاد می‌گردد. همچنین با توجه به اطلاعات موجود در زمینه اهمیت اندازه‌گیری سریال CRP حین بستری در این دسته از بیماران، پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی این امر نیز مدنظر قرار گیرد.

### تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل از اطلاعات پایان‌نامه با حمایت مالی مرکز تحقیقات عفونی و بیماری‌های گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی تبریز (طرح ۰۲-۹۰) انجام گرفته است.

CRP در دو گروه فوت و ترخیص شده همسان گزارش گردید (۱۸).

وجود نتایج متناقض در این زمینه دال بر پیچیدگی ارزیابی پیش-آگهی در بیماران مبتلا به پنومونی می‌باشد. تفاوت در حجم نمونه بررسی شده، پارامترهای تعریف شده جهت ارزیابی پیش‌آگهی، تفاوت سن و پروفایل خطر بیماران در مطالعات موجود می‌تواند توجیه کننده این نتایج متناقض باشد (۱۹ و ۲۰). با این وجود، نتایج حاصل از مطالعه فعلی، همراستا با بسیاری از گزارشات اشاره شده، دال بر اهمیت بالینی اندازه‌گیری CRP جهت تخمین پیش‌آگهی در بیماران بستری شده با تشخیص پنومونی داشته و با توجه به ارزان و ساده بودن اندازه‌گیری این نشانگر، در نظر گرفتن آن در این دسته از بیماران بعنوان ابزاری کمکی جهت پیش‌بینی شدت پنومونی و پیش‌آگهی توصیه می‌گردد. همچنین با توجه به نتایج برخی مطالعات که بر اهمیت اندازه‌گیری سریال CRP سرم طی بستری تاکید دارند، پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی این امر نیز مدنظر قرار گیرد.

### References

- Malani PN, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2010; **304**(18): 2067-2068.
- Flanders WD, Tucker G, Krishnadasan A, Martin D, Honig E, McClellan WM. Validation of the pneumonia severity index. *Journal of General Internal Medicine* 2001; **14**(6): 333-340.
- Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Family Practice* 2009; **26**(1): 10-21.
- Putto A, Ruuskanen O, Meurman O, Ekblad H, Korvenranta H, Mertsola J, et al. C reactive protein in the evaluation of febrile illness. *Archives of Disease in Childhood* 1986; **61**(1): 24-29.
- Puren AJ, Feldman C, Savage N, Becker PJ, Smith C. Patterns of cytokine expression in community-acquired pneumonia. *CHEST Journal* 1995; **107**(5): 1342-1349.
- Almirall J, Bolibar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzó X, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *CHEST Journal* 2004; **125**(4): 1335-1342.
- Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *American Journal of Medicine* 2008; **121**(3): 219-225.
- Coelho L, Póvoa P, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007; **11**(4): 92.
- Macfarlane J, Boldy D. 2004 update of BTS pneumonia guidelines: what's new? *Thorax* 2004; **59**(5): 364-366.
- Singanayagam A, Chalmers J, Hill A. Severity assessment in community-acquired pneumonia: a review. *QJM* 2009; **102**(6): 379-388.
- Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers EM, Winter JH. C-reactive protein A clinical marker in community-acquired pneumonia. *CHEST Journal* 1995; **108**(5): 1288-1291.
- Bruns AHW, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AIM. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal* 2008; **32**(3): 726-732.
- Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martinez R, Marcos MA, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax* 2008; **63**(5): 447-452.
- Hohenthal U, Hurme S, Helenius H, Heiro M, Meurman O, Nikoskelainen J, et al. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009; **15**(11): 1026-1032.
- Arinzon Z, Peisakh A, Schrire S, Berner Y. C-reactive protein (CRP): An important diagnostic and prognostic tool in nursing-home-associated pneumonia. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2011; **53**(3): 364-369.

16. Müller B, Süess E, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, Bergmann A, et al. Circulating levels of pro-atrial natriuretic peptide in lower respiratory tract infections. *Journal of Internal Medicine* 2006; **260**(6): 568-576.
17. Krüger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *European Respiratory Journal* 2008; **31**(2): 349-355.
18. Thiem U, Niklaus D, Sehlhoff B, Stückle C, Heppner HJ, Endres HG, et al. C-reactive protein, severity of pneumonia and mortality in elderly, hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Age and Ageing* 2009; **38**(6): 693-697.
19. Varshochi M, Kianmehr P, Naghavi-Behzad M, Bayat-Makoo Z. Correspondence between hospital admission and the pneumonia severity index (PSI), CURB 65 criteria and comparison of their predictive value in mortality and hospital stay. *Le infezioni in medicina*. 2013; **21**(2):103-10.
20. Jabbari H, Alikhah H, Sahebkar Alamdari N, Naghavi-Behzad M, Mehrabi E, Borzui L, et al. Developing the use of quality indicators in sterilization practices. *Iran J Public Health*. 2012; **41**(7):64-9.

Archive of SID